

日本薬学会第116年会

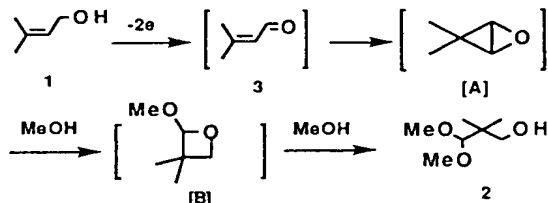
講演要旨集 2

目次	頁
■ 有機化学部会	3
■ 生薬学・天然物化学部会	145
■ 医薬品化学部会	239

27【C3】 直接電解酸化法によるブレノールの酸化及び転位反応
14-1 帝京大薬 牧 昌次郎、紺野勝弘、○高山浩明

【目的】電極反応を用いたアリルアルコールの酸化反応は多くの研究者によって報告されている。しかしながら、その反応はメディエーターを利用した間接法である。本研究は基質酸素原子より直接電子を引き抜く、直接電解酸化法の開発を目的に行った。

【実験・結果】ブレノール(1)をメタノール、アセトニトリル混合溶媒中、ピリジンを加え電解酸化反応に付したところ、アリルアルコール部が酸化を受け、続いて分子内転位反応が進行したと思われるアルコール(2)が良好な収率(75%)で得られた。さらに3-メチルブテナール(3)を同様の条件下電極反応に付したところやはり、アルコール(2)が得られた(73%)。検討の結果、反応は酸化の後、電極表面上のEGAの作用により転位が起こることが判明した。反応機構は下記を想定している。¹⁾すなわち、酸化により生じた3は電極上で直ちに転位し、2を与えると考えられる。



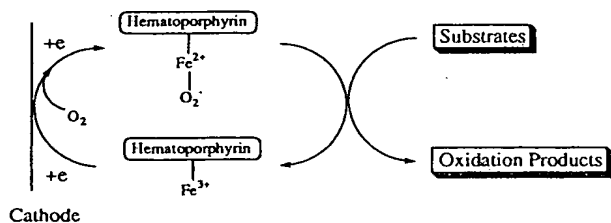
1) S. Maki, K. Konno, and H. Takayama, *Chemistry Letters*, 1995, 559-560.

27【C3】 電極反応を用いた生体内酸化反応へのアプローチ — ビタミンD及び関連化合物の酸化反応 —

帝京大薬 ○牧 昌次郎、紺野勝弘、高山浩明

【目的】P-450 は、酸素分子を取り込み、活性酸素を発生させ通常の有機合成的手法では難しいと考えられる種々の反応を起こすことが知られている。この反応を制御できれば、生体類似反応が有機合成に応用可能となり、手法となりうる。そこで、P-450 の代わりにポルフィリンを、FADH₂ の代わりに電解を用いて類似の反応を進行させ、活性酸素を発生させることを目的に行った。

【実験・結果】VitaminD₃, D₂ においてトリエン部が酸化され、VitaminD₃ はオゾン酸化を行った場合と同様の生成物を与えたが、VitaminD₂ においては、オゾン酸化を行った場合と異なった生成物¹⁾を与えた。すなわち、VitaminD₂ にオゾン酸化を行った場合はトリエン部と共に側鎖オレフィン部も切断されてしまうが、本反応では側鎖オレフィンは酸化されず、トリエン部も7,8位、6,7位と5,6位で切断された三種の酸化物が得られた。更に金属イオンについても検討を行い、酢酸タリウム(III)を用いたとき興味ある結果を得た。



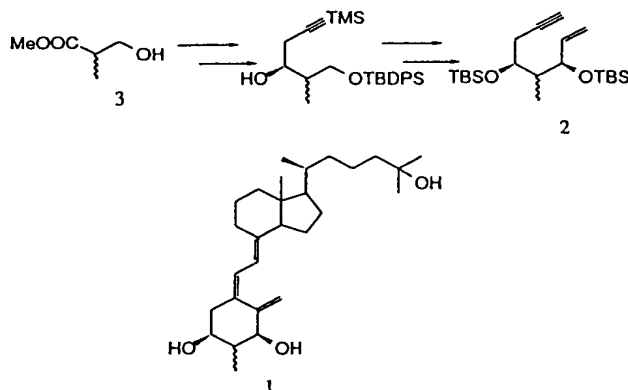
1) 第18回エレクトロオーガニックケミストリー討論会、講演要旨集, p17, 牧昌次郎、紺野勝弘、高山浩明 (1995).

27【C3】 A環修飾活性型ビタミンD₃誘導体の合成研究

14-3 帝京大薬 牧 昌次郎、○宮下美佐子、劉 兆鵬、紺野勝弘、高山浩明

【目的】活性型ビタミンD₃誘導体のA環コンホメーションの違いによる受容体との結合性の差異及び、生物活性の違いを調べるためにA環2位にメチル基を導入した活性型ビタミンD₃誘導体 1 を合成する。

【実験および結果】合成はコンバージョン法により行うこととし、まず、2位にメチル基を導入したA環部前駆体 2 を (S)-(+)-及び(R)-(-)-3-hydroxy-2-methylpropionate 3 より図に示す経路で合成した。現在、Trostらの方法¹⁾にしたがってCD環部を連結し、1に導くことを検討している。



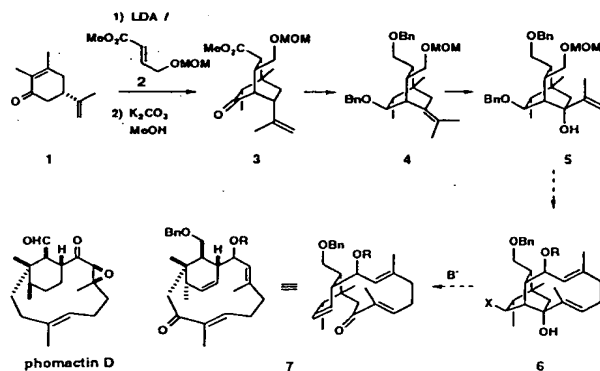
1) B. M. Trost, J. Dumas, and M. Villa., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 9836-9845 (1992).

27【C3】 Phomactin 類の合成研究

14-4 明治薬大 ○小清水治太、瀧田浩司、長岡博人

【目的】Phomactin 類は海生菌 *Phoma* sp. より単離され、特異なビシクロ [9.3.1] ペンタデカン環を基本環状構造とする化合物で、強力な PAF 拮抗作用を示す。演者らは三環性化合物 6 の環開裂反応を鍵ステップとする phomactin 類の骨格合成法開発を目指し検討を行った。

【実験・結果】(-)-Carvone から得られる 1 のエノラートとエステル 2 の連続 Michael 反応を行った後、K₂CO₃ を作用させたところビシクロ [2.2.2] オクタン誘導体 3 が得られた。3 のケトン及びエステルを還元、保護した後、KAPA によりオレフィンを異性化し 4 とした。次いで、得られた 4 を 5 に導いた。現在、5 の鍵中間体 6 への変換及び環開裂反応による 7 の合成を検討中である。



日本薬学会第116年会

講演要旨集 3

目次	頁
■ 薬理学部会	3
■ 生物化学部会	57
■ 衛生化学部会	167
■ 微生物科学部会	207

27[K4] 柑橘果皮エキス由来のウサギの髭培養毛乳頭細胞増殖促進物質について

北里研 ○秋丸洋子、乙黒一彦、鈴木英世、駒形安子、長谷川重男、小林英郎、小宮山寛機；ミヤウチ柑橘研 宮内ユタカ

【目的】近年、毛関連細胞の初代・継代培養が可能となってきたおり、これらの細胞に対する化合物の評価が行われつつある。演者らは、毛関連細胞のうち発毛のメカニズムを担っている間葉系の細胞である毛乳頭細胞に着目し、ウサギの髭毛乳頭細胞の培養系の確立と培養毛乳頭細胞(Cultured Papilla Cells:PCs)の増殖を促進する柑橘果皮エキス由来の物質について検討した。

【方法・結果】日本白色系ウサギから分離した髭毛乳頭をシャーレに explant し、20%FBS-DMEM にて初代培養を行い、さらに10%FBS-DMEM にて継代培養した。アッセイ方法はPCsを10%FBS-DMEM に浮遊させて96穴プレートに播き、サンプルを2回添加して6日間培養を行った。PCsの増殖の有無はMTT法にて調べた。柑橘として甘夏カン、イヨカン、ハッサク、ミカン、レモン、ネーブルの果皮エキスのPCs増殖促進を調べた結果、ネーブルを除く5種の果皮エキスが低濃度でも有効であった。そこで、甘夏カン果皮エキス1.8Lを出発原料とし、濃縮後の水溶液を各種カラムクロマトグラフィー(活性炭、アンバーライトIR-120B(H⁺)、セルロース、セファデックスG-25、HPLC)で精製し、白色の粉末 300 mgを単離した。本物質は、水溶性塩基性の物質であり、呈色反応はニンヒドリン反応陽性、アニスアルデヒド、フェノール硫酸及びドローゲンドルフ反応陰性であった。本物質の酸加水分解物のアミノ酸分析で数種のアミノ酸を含むペプチドであることが明らかとなった。本物質は1.4μg/mlでPCsの増殖を150%促進した。尚、TLCの結果から本物質は調べた柑橘類では共通した物質であると推定された。今後、動物モデルでの育毛効果について検討する予定である。

27[K4] 各種標的組織細胞中における 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ 代謝の比較

15-1 神戸薬大 ○鎌尾まや、増田園子、岡野登志夫、小林正；クイーンズ大 Jones, Glenville

【目的】活性型ビタミンDである1α,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25-D₃) は、細胞の増殖抑制や分化誘導にも関与することが明らかとなり、骨疾患のみならず白血病、乳癌、乾癬症などへの適用も開始されている。1,25D₃ 投与を安全かつ効果的に行うためには、標的組織への移行性や代謝について検討する必要があるが、これに関する情報は極めて少ない。そこで我々は、*in vitro* の系を用い、標的組織細胞中での1,25D₃ の代謝について比較した。

【方法】標的組織由来の細胞として、ヒト前骨髄性白血病細胞HL-60 および骨、皮膚由来の細胞(UMR-106, HPK1A-ras)を用いた。代謝酵素を誘導後、10 μM 1,25D₃ を培養液中に添加し、37℃で48時間培養した。得られた代謝物を順次 HPLC に適用して精製し、UV、GC-MS、化学的方法により構造を決定した。さらに、培養期間中に生成した代謝物の経時変化についても追跡した。

【結果・考察】1,25D₃ 代謝物として、いずれの細胞からも24-oxo-体、24-oxo-23-OH体、24-OH体、26-OH体、24,25,26,27-tetranor-23-OH体、24,25,26,27-tetranor-23-COOH体(calcitroic acid)が生成した。得られた代謝物の総量はHPK1A-ras > HL-60 > UMR-106の順であり、代謝物の割合は各細胞間で差が認められた。また、HL-60細胞を用いて1,25D₃ 代謝の経時変化を調べた結果、主代謝経路の1つである24-oxidation pathwayにおける最初の代謝物、24-OH体が基質添加後1時間目より出現し、24時間で最大に達した後減少した。一方、最終代謝物であるcalcitroic acidは48時間目から出現した。以上より、各標的組織において1,25D₃ は同様の代謝酵素により代謝されるものの、その反応性は組織間で異なることが明らかとなった。

27[K4] A環2β位を構造修飾した活性型ビタミンD誘導体のビタミンDレセプターおよび結合蛋白質に対する結合性

15-2 神戸薬大 ○津川尚子、岡野登志夫、増田園子、竹内敦子、小林正；中外製薬 久保寺登、佐藤克彦、小野芳幸、西井易穂

【目的】ED-71は1α,25-dihydroxyvitamin D₃ (1α,25-D₃)のA環2β位に3-Hydroxypropoxy基を導入したビタミンD誘導体であり、ビタミンDレセプター(VDR)に対する結合性が1α,25-D₃の約1/8であり、ビタミンD結合蛋白質(DBP)に対する結合性が1α,25-D₃よりも高く、血中持続性および骨形成効果の高い化合物である。今回我々は、A環2β位に種々の側鎖を導入したD誘導体のVDRおよびDBPに対する結合性を検討し、構造と蛋白結合性の関係を考察した。

【方法】1α,25-D₃のA環2β位以下の側鎖を導入した18種類のD誘導体を用いた。1) alkyl基(methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl)、2) alkenyl基(allyl, 3-butenyl, 4-pentenyl)、3) hydroxyalkyl基(hydroxypropyl, hydroxybutyl, hydroxypentyl, hydroxyhexyl)、4) hydroxyalkoxy基(2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 4-hydroxybutoxy, 5-hydroxypentoxyl)、5) hydroxy基。

【結果および考察】VDRに対する結合性はいずれの誘導体においても側鎖の伸長とともに結合性が低下した。しかし、alkyl、alkenyl誘導体では側鎖の炭素数を4以上伸ばすとVDR結合性が極端に低下したが、末端に水酸基を持つhydroxyalkylとhydroxyalkoxy誘導体では酸素および炭素原子を含む側鎖原子数4でもVDR結合性をある程度維持し、これ以上の伸張では結合性が大きく低下した。一方、DBPに対する結合性は側鎖の長さに関係なく、hydroxyalkylおよびhydroxyalkoxy誘導体が高いDBP結合性を示し、A環2β位の側鎖末端の水酸基及びA環に直結するエーテル結合の導入がDBP結合性の高いD誘導体のドラッグデザインに有効であると判断された。

27[K4] 1位水酸基の立体配位が異なる活性型ビタミンD₃誘導体の小腸でのカルシウム吸収能およびCalbindin-D_{9k}誘導能

15-3 神戸薬大 ○河添忠夫、岡野登志夫、津川尚子、増田園子、竹内敦子、小林正；中外製薬 久保寺登、佐藤克彦、西井易穂

【目的】活性型ビタミンD(D)の1α位の水酸基は、ビタミンD受容体(VDR)との結合と生理活性発現に重要な水酸基である。今回、1位水酸基の立体配位の違いが生理活性発現に及ぼす影響について検討するため、6種のD誘導体を用いて小腸におけるカルシウム(Ca)代謝調節作用を比較検討した。

【方法】D欠乏ラットに6.25μg/kgの用量で1α,25-dihydroxyvitamin D₃(1α,25-D₃)、22-oxa-1α,25-D₃(1α-OCT)、2β-(3-hydroxypropoxy)-1α,25-D₃(1α-ED-71)および各々の1βOH体を静脈投与し、小腸のCa吸収能、Ca結合蛋白質(Calbindin-D_{9k})誘導能および血中D誘導体濃度を測定した。

【結果】1α,25-D₃と1α-ED-71は二相性の腸管Ca吸収を示したが、1α-OCTではその作用はほとんど認められなかった。またいずれの1αOH体も6時間目よりCalbindin-D_{9k}を誘導したが、投与後48時間目ではその誘導量は1α-ED-71 > 1α,25-D₃ > 1α-OCTとなり、その消失時間はD誘導体の血中安定性とよく相関していた。1βOH体ではCalbindin-D_{9k}は全く認められず、Ca吸収作用も見られなかった。

【考察】1βOH体は血中安定性が1αOH体に比べて高いものの、VDR結合性は極めて低く、このためCalbindin-D_{9k}誘導能が発揮されないかと判断される。また、1α-OCTは1α,25-D₃と同様のCalbindin-D_{9k}誘導を示すにもかかわらずCa吸収作用を示さないのは、その血中からの消失速度が極めて速いためと考えられた。この結果より、小腸でのCa吸収にはCalbindin-D_{9k}産生の他に、D誘導体の小腸漿膜側からの持続的な刺激が必要であると推察された。